

ANNEE 1970

THESE

N^o

793

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Guy, Jean, Yvon LAGARRIGUE

Né le 11 octobre 1942 à RODEZ (Aveyron)

Externe des Hôpitaux de Paris

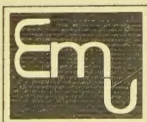
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

INTOXICATION PAR BARBITURIQUES RAPIDES

A propos de 105 cas

Président : GAULTIER, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Guy, Jean, Yvon LAGARRIGUE

Né le 11 octobre 1942 à RODEZ (Aveyron)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

INTOXICATION PAR BARBITURIQUES RAPIDES

A propos de 105 cas

Président : GAULTIER, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A la mémoire de ma Mère

A ma Femme

A mes Parents

A mes Beaux-Parents

A mon Frère

A tous les Miens

A tous les Vrais Amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551501_0037

A Notre Maître

Le Professeur MICHEL GAULTIER

Professeur de Clinique Toxicologique de la Faculté
de Médecine de Paris

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse

Qui nous a reçu dans son service

Nous lui adressons notre profonde reconnaissance.

A notre Maître

Françoise PEBAY - PEYROULA

Assistant des Hôpitaux de Paris

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a confié le sujet de cette thèse

Qui a su nous épauler et nous aider si
souvent pour nos statistiques

Qu'Elle croie en notre profond respect et notre gratitude.

A mes Maîtres d'Externat dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur DUFOURMENTEL

Monsieur le Professeur FLABEAU

Monsieur le Professeur BROCARD

Monsieur le Professeur GAULTIER

Monsieur le Docteur GOUDAL

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude
pour l'enseignement qu'ils m'ont dispensé.

I N T R O D U C T I O N

Cette étude toxicologique porte sur 105 cas d'intoxication par barbituriques rapides hospitalisés lors des quatre dernières années à la Clinique Toxicologique de FERNAND-WIDAL.

Ces 105 dossiers ne représentant qu'une partie des intoxications barbituriques rapides admises durant cette période, les autres dossiers ayant été jugés inexploitable soit devant la bénignité de l'intoxication, soit la prépondérance d'autres toxiques au cours d'intoxication mixte, soit l'insuffisance de dosage ne nous permettant pas d'effectuer les calculs d'épuration du toxique.

L'intoxication par barbituriques rapides est remarquable :

I - Par sa fréquence, sans cesse croissante, par rapport aux autres barbituriques.

II - Par la dépression rapide des fonctions végétatives qui rend compte du risque particulièrement élevé de mortalité dans les premières heures de l'intoxication.

III - Par son pronostic relativement favorable lorsque le malade, vu tôt, bénéficie de techniques modernes de réanimation qui ne peuvent être dispensées que dans un centre de Réanimation spécialisé.

Après un rappel des données de la littérature sur la pharmacologie et le métabolisme, nous envisagerons ensuite l'étude de nos dossiers :

- .  pid miologie,
- . Clinique et thérapeutique.

P L A N

- I - Introduction
- II - Données de la littérature
 - A) Pharmacologie
 - B) Métabolisme
- III - Etude des dossiers
 - A) Matériel et méthodes
 - B) Résultats
 - C) Commentaires
- IV - Conclusion

oOo

D O N N E E S D E L A L I T T E R A T U R E

A) PHARMACOLOGIE

Les barbituriques sont des dérivés de l'acide barbiturique (fig. 1) ou malonylurée résultant de la condensation d'acide malonique et d'urée effectuée pour la première fois en 1864 par Adolph Von BAYER.

Ils se différencient par la nature chimique des corps substituant les radicaux R1 et R2. Ceux des barbituriques rapides étant substitués par de longues chaînes latérales (fig. 2).

Le tableau de DIRHEIMER classe les barbituriques en trois grands groupes selon leurs substitutions (fig. 3).

Nous étudierons, successivement, l'absorption des barbituriques par l'organisme puis, leur action au niveau des principaux viscères.

a) ABSORPTION

Après ingestion, l'absorption des barbituriques rapides débute dans l'estomac et se poursuit au niveau du grêle. Sous forme de sel de sodium, les barbituriques sont plus uniformément et plus rapidement absorbés.

Le taux des barbituriques rapides est maximum dans le plasma une demi-heure à une heure après l'ingestion, puis, décroît progressivement. Du secteur plasmatique, les barbituriques vont se répartir dans l'organisme d'une façon diffuse car il n'existe aucune barrière infranchissable, la diffusion, pour un séjour suffisamment long, est totale et la distribution se fait dans tous les tissus et liquides. Cette distribution et la destinée plasmatique des barbituriques sont régies par trois facteurs physicochimiques :

- 1 - L'ionisation
- 2 - La liposolubilité
- 3 - La liaison aux protéines

1 - Effet de l'ionisation

L'étude du pK d'un barbiturique est indispensable pour comprendre la perméabilité cellulaire des différents barbituriques. Le pK est l'équivalent du pH pour lequel les formes ionisées et non ionisées d'un acide et d'une base sont en concentrations égales. Les barbituriques sont des acides faibles dont les pK sont compris entre 7,2 et 8.

Les barbituriques rapides ont les pK les plus élevés (fig. 4) pour un pH physiologique : 7,4, 98 % du sécobarbital se trouvent sous forme non ionisée. Les membranes cellulaires lipidiques étant perméables aux formes ionisées, la diffusion passive et la distribution éventuelle d'un barbiturique à travers une surface cellulaire donnée sont considérablement influencées par le gradient de pH de ce mur cellulaire et s'effectuent passivement d'une surface de forte concentration à une surface de concentration inférieure jusqu'à un équilibre de diffusion donnée. Ainsi, les barbituriques rapides ayant des pK élevés sont, en cas d'alcalinisation forcée par bicarbonate de soude, lactate de soude ou THAM, sous forme non ionisée, supprimant ainsi le gradient favorisant le passage des barbituriques rapides de la cellule vers le plasma.

2 - La liposolubilité

Représentée par le coefficient de répartition lipidique dans notre tableau (fig. 4) elle est très élevée pour les barbituriques rapides, expliquant la fixation rapide et maxima au niveau du système nerveux central, et principalement de la substance grise qui fixe plus rapidement les barbituriques que la substance blanche.

Bien que riche en lipide, la gaine de myéline représente une barrière effective à la diffusion des barbituriques en raison de sa structure laminée.

L'équilibre de concentration entre substance grise et substance blanche est réalisée à la trentième minute après une injection parentérale de Thiopental et de la troisième à la sixième heure après une injection parentérale de Phénobarbital.

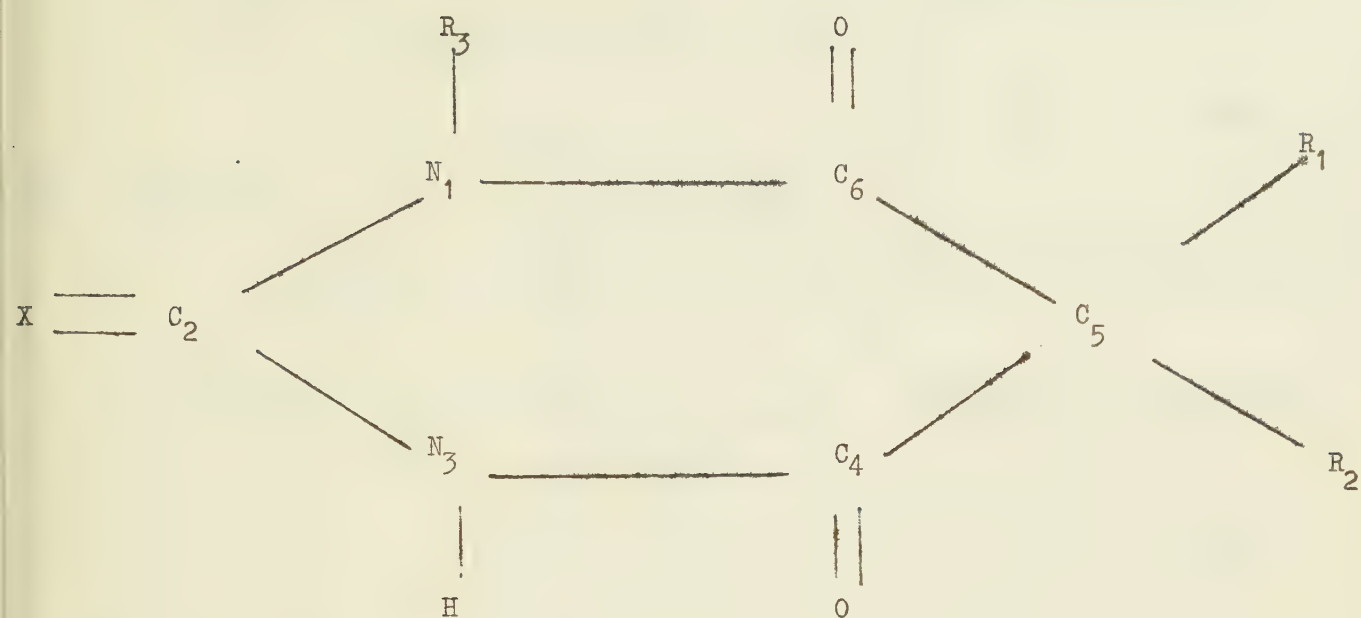


FIGURE 1

X = O oxybarbituriques

X = S thiobarbituriques



C

O



C

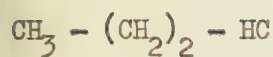
NH

PENTOBARBITAL (Nembutal)

C

O

Fig. A



C

NH



O

Acide éthyl - 5 - (méthyl - 1 - Butyl -) - 5 Barbiturique

O



C

O



C

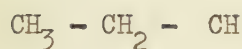
NH

SECOBARBITAL (Imménoctal)

C

O

Fig. B



C

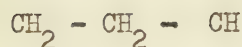
NH



O

Acide allyl - 5 - (méthyl - 1 - Butyl) - 5 Barbiturique

O



C



C

NH

HEPTABARBITAL (Médomine)

C

O

Fig. C



C

NH



O

Acide éthyl - 5 - (Cyclo - heptemyl) - 5 Barbiturique

FIGURE 2

T A B L E A U D E D I R H E I M E R

F I G U R E 3

Les barbituriques peuvent se classer en trois grands groupes selon leur substitution.

I - BARBITURIQUES DISUBSTITUES (en 5,5')

1 - Dérivés disubstitués symétriques :

a) Substitution acyclique saturée :

Diéthyl - 5 - 5' Barbital
Dipropyl 5 - 5' Proponal

b) Substitution acyclique non saturée :

Diallyl 5 - 5' Allobarbital

2 - Dérivés disubstitués asymétriques :

a) Substitution acyclique saturée :

Butyl, éthyl Butobarbital
Iso-butyl, éthyl Secbutobarbital
Méthyl-1-butyl, éthyl Pentobarbital
Éthyl, isoamyl Amobarbital
Éthyl (isopentyl) Tetrabarbital
Éthyl - 1 - Butyl

b) Substitution acyclique non saturée :

Vinyl, méthyl - 1 - Butyl Vinylbarbital
Allyl, isopropyl Aprobarbital
Allyl, méthyl - 1 - Butyl Sécobarbital
Allyl, isobutyl Butalbital
Allyl, bromo - 2 - Allyl Brallobarbital

c) Substitution cyclique :

Phényl, éthyl Phénobarbital
Cyclohexenyl, éthyl Cyclobarbital
Cycloheptényl, éthyl Heptabarbital

II - BARBITURIQUES TRISUBSTITUES EN 3, 5, 5'

N. Méthyl, méthyl		Hexobarbital
Cyclohexenyl		Hexobarbital
N. méthyl, β bromo-allyl		
Isopropyl " " "		Eunarcon
N Méthyl, phényl, éthyl		Prominal
N bromo, phényl, éthyl		Brophebarbital

III - THIOBARBITURIQUES S = C à la place de O = C en 2

Ethyl, méthyl, butyl		Penthiobarbital
Allyl, cyclohexenyl		Thiobarbital

oOo

	pK	Coefficient de répartition lipidique	Fraction dégradée par tranche de foie in vitro en 3 heures	Liaison aux Protéines %
Phénobarbital	7,24	3	0	20
Pentobarbital	7,96	39	0,21	35
Secobarbital	7,90	52	0,28	44

FIGURE 4

3 - La liaison aux protéines

Représentée en pourcentage dans le tableau (fig. 4), est un facteur important de limitation, de l'élimination urinaire, plus précisément de la filtration glomérulaire, abaissant la clearance glomérulaire du barbiturique. Plus le pourcentage est élevé, plus la filtration glomérulaire, donc l'élimination urinaire décroît, expliquant en partie la plus grande concentration urinaire en barbituriques lents qu'en barbituriques rapides.

b) ACTION PHARMACOLOGIQUE DES BARBITURIQUES AU NIVEAU DES DIFFERENTS VISCERES

1 - Système nerveux central

Les barbituriques au niveau du système nerveux central ont à dose thérapeutique une action hypnotique et non analgésique; cependant on connaît en clinique leur pouvoir potentialisateur de l'action analgésique et antithermique de l'acide acétyl salicylique, de la phénacétine, de l'antipyrine...

A forte dose, la toxicité se traduit par une dépression des différentes fonctions cérébrales. Sa précocité, sa profondeur et sa durée étant variables selon le type, la dose, la voie d'administration. Si cette action dépressive s'exerce à tous les étages du névraxe, elle prédomine au niveau du cortex cérébral, de la substance réticulée activatrice et des circuits polysynaptiques. Chez le chien, MAYNERT et VAN DYCKE (81) montrent l'absence de localisation préférentielle en enregistrant la répartition au niveau du névraxe de barbituriques marqués. L'action dépressive est liée à l'élévation du seuil d'excitation des neurones et à la prolongation de leurs temps de récupération après excitation.

Les barbituriques agissent directement sur les cellules en inhibant les systèmes enzymatiques nécessaires à la synthèse des nucléo-protéines, des phospholipides cérébraux, du phosphate coenzyme A et acétyl phosphate dont l'abaissement a pu être vérifié par de nombreux auteurs (SWANK et CAMMERMEYER, SOULAIRAC et DESCLAUX, DAWSON et RICHTER, ELLIOT).

Dans les comas barbituriques profonds, Hand OLOF et coll. (53) ont prouvé qu'il existait une forte diminution de la consommation cérébrale d'oxygène. Ces auteurs mesurent le débit sanguin cérébral et le taux d'oxygène métabolisé au niveau du cerveau, par la méthode de l'oxyde nitrique, dans cinq cas d'intoxication sévère par barbituriques.

Ces deux paramètres sont abaissés de façon significative.

Le mécanisme d'action des barbituriques sur la cellule nerveuse est double : d'une part, une action anesthésique directe sur les membranes cellulaires qui entraîne une diminution des échanges ioniques à leur niveau, d'autre part, une action biochimique mise en évidence par BRODIE (14) sur les préparations mitochondriales cérébrales. Cet auteur montre qu'il existe une perturbation au niveau des chaînes d'oxydation de la cytochrome oxydase et des flavoprotéines. Cette action détermine des troubles fonctionnels des systèmes centraux effecteurs, régulateurs et récepteurs, sans créer de lésions anatomiques de la cellule, qui se trouve anesthésiée en profondeur et pour une longue durée. On conçoit que si les effets sont corrigés et l'homéostasie maintenue, on obtient une restitution ad integrum une fois le toxique éliminé.

2 - Action sur la respiration

Les barbituriques sont des dépresseurs de la respiration, affectant à la fois les stimuli et le mécanisme responsable du caractère rythmique des mouvements respiratoires.

- Action sur les stimuli

A l'état physiologique, la respiration est maintenue par trois facteurs différemment affectés par les barbituriques.

- α) Un stimulus central ou neurogénique localisé dans la substance réticulée activatrice.
- β) Deux stimuli chimiques médullaires sensibles aux variations de la pCO_2 et du pH.
- γ) Un stimulus bulbaire sensible à l'hypoxie.

La substance réticulée est la plus sensible et les chémorécepteurs bulbaire les moins sensibles à l'action dépressive des barbituriques.

Les études de BULOW (16) et KLEITMAN montrent qu'en augmentant les doses de barbituriques, on obtient successivement une diminution progressive de l'action de la réticulée, une reprise du contrôle par les structures médullaires (pCO_2 et pH) qui cèdent la place aux chémorécepteurs sensibles à l'hypoxie, derniers médiateurs de la respiration.

- Action sur la rythmicité des mouvements respiratoires

HARRIS et BORINSON (54), à l'aide d'enregistrements électriques, montrent que les circuits interneurons responsables de la rythmicité sont très sensibles à la dépression par le Pentobarbital qui, à forte dose, peut découpler les éléments contrôlant la musculature inter-costale et diaphragmatique.

Ces diverses actions laissent prévoir la gravité des troubles respiratoires que peut induire une intoxication aux barbituriques rapides.

A cette toxicité directe par dépression des mécanismes régulateurs, il faut ajouter une toxicité indirecte par troubles de la perméabilité des voies aériennes supérieures, liée à la profondeur du coma.

3 - Système cardio-vasculaire

L'action hypotensive des barbituriques, bien connue en expérimentation animale et en clinique humaine, a reçu de nombreuses explications.

Certains auteurs notent une diminution significative de la force contractile myocardique chez le lapin soumis à des doses importantes de barbituriques (15 à 20 mg/l.) et sur la préparation coeur-poumons de chien. Ils expliquent cet effet par une action inotrope négative.

En clinique, on a pu, lors d'intoxications sévères, observer une diminution de plus de 30 % du débit cardiaque, sans modification ni du rythme, ni de l'excitabilité cardiaque, comme le montre l'absence de modifications des enregistrements électriques de l'activité myocardique.

En fait, cette action directe des barbituriques au niveau du myocarde, n'explique que pour une faible part l'hypotension constamment rencontrée.

M. GAULTIER, C. BISMUTH et F. PEBAY (45) à la suite des travaux de SHUBIN et WEIL (113) montrent que, l'insuffisance circulatoire aiguë est liée à une désadaptation entre la capacité et le volume vasculaire, par accumulation sanguine dans un secteur veineux dilaté, ce qui permet de la classer parmi les chocs par hypovolémie relative. Il faut souligner, d'une part l'action bénéfique de petites doses d'amines pressives, qui entraînent une rapide régression de la défaillance circulatoire, plaidant ainsi en faveur d'une dépression du tonus artériolaire et d'autre part qu'un malade, vu tard, étant souvent déshydraté, l'hypotension observée est liée en partie à cette déshydratation extra-cellulaire et se corrige par l'apport de solutés.

4 - Tractus digestif

Les barbituriques diminuent puis abolissent le péristaltisme intestinal en réduisant le tonus de la musculature lisse et l'amplitude des contractions.

A.C. KENNEDY et coll. (63) montrent que l'épuration par dialyse péritonéale entraîne une chute rapide de la barbitémie. Il en résulte, une amélioration de la perfusion, une augmentation du péristaltisme intestinal entraînant une meilleure absorption des barbituriques qui rend compte de la recrudescence de la toxicité après dialyse péritonéale. Ce syndrome décrit sous le nom de "l'intestin sous narcose" ne se voit guère que lors d'extraction massive de barbiturique et rend logique toute tentative même tardive de lavage gastrique associé à une purgation osmotique.

5 - Centres thermorégulateurs

L'hypothermie fréquemment rencontrée lors des intoxications par barbituriques rapides, témoigne d'un trouble central de la thermorégulation et elle se voit en dehors même d'une exposition au froid.

Frédéric A. FUHRMAN (39) a étudié, chez des souris, l'influence de la température centrale sur la durée d'anesthésie à différents barbituriques : Barbital et Pentobarbital. La durée moyenne d'anesthésie pour le Barbital passe de 314,5 mn à 37°C à 331,5 mn à 27°C, alors que cette même durée moyenne pour le Pentobarbital quadruple : 17,6 mn à 37°C, 61,8 mn à 27°C.

De cette expérimentation, il ressort que toute hypothermie doit être réduite le plus rapidement possible, car elle entrave le catabolisme hépatique des barbituriques rapides. Le réchauffement doit être progressif, afin d'éviter d'aggraver la déshydratation pour une brusque hyperthermie.

Certains auteurs préconisent, dans le but de réchauffer et d'épurer, l'utilisation de dialyse péritonéale chauffée, ce qui confère à cette méthode l'avantage de réchauffer la "moëlle" avant l'écorce.

De cette revue des différentes propriétés pharmacologiques, il ressort que les barbituriques rapides, par leur fixation au niveau du système nerveux central, par leur action cardio-vasculaire et respiratoire, peuvent entraîner, dans les premières heures faisant suite à l'ingestion, des accidents irréversibles qui confèrent à ces intoxications toute leur gravité.

B) METABOLISME DES BARBITURIQUES RAPIDES

L'étude du métabolisme des barbituriques rapides a bénéficié des techniques biologiques physiques et pharmacologiques sans cesse en évolution. Cela a permis d'explorer de plus en plus intimement l'organe, puis la cellule, puis les organismes cellulaires responsables de la dégradation des toxiques en différents métabolites, dont la structure, l'action pharmacologique et le devenir, permettent d'entrevoir de nouvelles bases thérapeutiques.

1 - Rôle du foie dans la détoxification des barbituriques

Dès 1932, PRATT (94) montre le rôle primordial du foie dans l'inactivation des barbituriques. Comparant la durée de l'anesthésie au Pentobarbital sur deux lots de chiens, les uns ayant subi des dommages hépatiques par intoxication au chloroforme, les autres servant de référence, il note, sur le premier lot, une augmentation de durée de l'anesthésie, matérialisée par un retard à la réapparition de la réponse lors de stimulations nociceptives. De nombreuses expérimentations ont complété ce travail, différentes cependant par le matériel d'étude animal et par les méthodes de réalisation de l'insuffisance hépatique (tétrachlorure de carbone, hépatectomie sub-totale, 85 à 90 % : WALKER (121), fistule d'ECK créant une diminution du débit sanguin hépatique, préparations coeur-poumons, coeur-poumons-reins, et coeur-poumons-foie).

CAMERON (20), en 1939, différencie le pouvoir d'épuration du foie; remarquable pour les barbituriques rapides : Hexobarbital mais insignifiant pour ce qui est des barbituriques lents : type Phénobarbital.

2 - Individualisation du site cellulaire de détoxification hépatique

D'autres auteurs ont cherché à individualiser l'organite cellulaire intra-hépatique responsable de cette transformation métabolique des barbituriques. BRODIE (13) à l'aide de techniques d'ultra-centrifugation, isolant le surnageant cellulaire d'hépatocytes de lapin, prouve que les microsomes contiennent les systèmes enzymatiques nécessaires au métabolisme des barbituriques rapides et qu'ils utilisent T P N H et oxygène.

KUNTZMANN (66), en 1967 montre bien la spécificité du site hépatique de ces enzymes. Il étudie la distribution tissulaire de ce système enzymatique, in vitro, sur le métabolisme du Pentobarbital avec des extraits : poumons-intestins-cerveau-coeur-rate-cortico-surrénale et reins. D'après ces travaux, seul le tissu hépatique

possède des enzymes actifs et il note que le rein possède un inhibiteur endogène du métabolisme du Pentobarbital.

ROTHSCHILD (105) puis FOUTS (38) notent une localisation plus précise des enzymes, en séparant les variétés "rugueuses" et "lisses" des microsomes hépatiques. Ils prouvent que la variété lisse est quatre fois plus active que la forme rugueuse.

Cette revue rapide des travaux expérimentaux, permet de constater des progrès considérables accomplis dans l'étude du pouvoir de détoxication du foie, et montre le rôle prédominant et exclusif tenu par cet organe, dans le métabolisme des barbituriques d'action rapide, par un système enzymatique situé sur une fraction spécifique des microsomes hépatiques.

L'étude chez l'homme bien que posant des problèmes délicats, a cependant permis de confirmer les données fournies par l'expérimentation animale.

SHEIDEMAN (110) étudie le temps d'apparition du réflexe cornéen après injection d'une dose standard de Thiopental sur deux groupes de patients. Les uns, à fonction hépatique normale, les autres ayant une atteinte hépatique confirmée biologiquement, ainsi, chez l'éthylique, une même dose de Thiopental a une action hypnotique plus prolongée (cf. BRODIE (11) et SESSION (108)).

3 - Dégradation métabolique

Restent à étudier les différentes étapes de ce métabolisme et particulièrement du Pentobarbital, du Sécobarbital et de l'Heptabarbital.

Les auteurs ont recours à, des analyses statiques, dosages des différents métabolites urinaires et dynamiques en utilisant des corps marqués. La drogue marquée par C 14 permet d'établir : la vitesse d'absorption, la distribution au niveau des différents viscères, le catabolisme et l'analyse des produits de transformation. Parallèlement, ces méthodes se sont enrichies de procédés techniques de comptage : compteurs à gaz, chambre d'ionisation, scintillation liquide et mesures sur chromatogrammes.

. Métabolisme du pentobarbital

Il fut le premier étudié dès 1949 par ROTH (104), par KAHN en 1950, par TITUS et WEISS (118). MAYNERT (83) publie en 1965 une étude comparative sur le métabolisme du pentobarbital. Il administre 100 à 500 mg de pentobarbital marqué chez l'homme et chez le chien (N.15). Il mesure le taux de N.15 recueilli dans les urines des deux séries. Chez le chien, 80 % du N.15 est excrété en 24 heures, la trop grande dilution de l'isotope ne permettant pas ensuite une mesure précise. Chez l'homme, 40 à 50% de la dose ingérée est excrétée en 48 heures.

Cette étude objective la rapidité d'élimination des métabolites urinaires du pentobarbital. Dans les urines, il identifie l'alcool diastéréoisomère et un autre dérivé représentant 35 % de la dose ingérée, qui pour MYL est un dérivé glucuronide d'alcool ou un métabolite contenant un groupe carboxyl. L'urée et l'ammoniaque urinaires ne contiennent que des quantités minimales d'isotope.

KUNTZMANN (66) *in vitro*, en incubant à 37° une micromole de pentobarbital -2-C.14, associée à un extrait homogénéisé, a pu extraire (éther et pétrole) et isoler par chromatographie deux corps : 1 et d pentobarbital alcool (5 éthyl - 5 - (1 - Méthyl - 3 hydroxybutyl acide barbiturique) et un métabolite I non identifié. Pour recueillir les deux alcools, il faut que le pentobarbital marqué incube avec microsomes hépatiques, alors que l'obtention du métabolite I, nécessite une incubation avec un homogénat plus complet. Cette étude permet de conclure que la production d'alcool n'exige que du NAD PH, alors que le métabolite I requiert : NAD + NADPH.

Ainsi, le métabolisme porte sur la plus longue chaîne alcoyle fixée en C5 qui est transformée en deux alcools diastéréoisomères. L'isomère lévogyre est ensuite glycuconjugué et représente 30 à 35 % des catabolites urinaires. L'isomère dextrogyre ne représente que 10 % de l'élimination urinaire. En plus de ces deux métabolites, il existe d'autres dérivés inconnus constituant 15 % de la dose administrée. Les recherches sur la constitution moléculaire de ces substances permettent d'exclure toute ouverture du cycle barbiturique, car on trouverait alors de la dialcoylacétamide. B. GLASSON (47). Ainsi, la distribution des catabolites du pentobarbital souligne la pluralité des mécanismes métaboliques. Récemment, FREY et coll., TITUS et WEISS, COOPER et BRODIE ont isolé l'acide carboxylique.

• Métabolisme du sécobarbital

WADDEL (120) a étudié les métabolites du sécobarbital chez l'homme, le chien et le rat. Il extrait chez un homme jeune (17 ans) et ayant ingéré 2 g de sécobarbital : trois métabolites dans leur forme pure, cristalline, identifiés comme 5 - (2-3 dihydroxypropyl), 5 - 1 méthyl-butyl d'acide barbiturique (sécodiol) et deux formes stéréoisomères : 5 Allyl - 5 (3 hydroxy-1-méthyl-butyl) d'acide barbiturique (hydroxysécobarbital). L'auteur ne retrouve d'acide carboxylique, et les trois métabolites isolés représentent 50 % des 2 g de sécobarbital ingéré. Ces résultats ont été confirmés par d'autres études sur l'homme et chez l'animal.

• Métabolisme de l'heptabarbital

Le métabolisme de l'heptabarbital a été étudié par BICKEL (8). Il fait ingérer à des rats la substance marquée par C. 14 en C. 5. Les voies d'élimination sont identiques à celle des autres barbituriques : 83,4 % dans les urines, 2,1 % dans les feces, prouvant ainsi, l'élimination presque exclusivement urinaire des métabolites. En accord avec les travaux de PULVER (97), il ne trouve aucune fraction de produits ingérés ce qui, malgré sa similitude chimique, le différencie du phénobarbital. Chez l'homme et chez l'animal, l'auteur isole l'acide cycloheptenoxyl-éthyl-barbiturique.

L'étude comparée du métabolisme des différents barbituriques prouve l'importance du catabolisme des barbituriques rapides (fig. 5).

• Induction enzymatique

Actuellement, les auteurs s'efforcent d'isoler les facteurs biochimiques qui agissent sur le catabolisme des barbituriques.

GREEN et FLEISHER (51) en 1960, étudiant la nature intime des constituants cellulaires, parviennent à déterminer, d'une part leur action catabolique sur les médicaments, et d'autre part, l'influence sur leur activation ou leur inactivation.

AXELROD note en 1960, que la tolérance à certains uréïdes, s'explique par une augmentation de l'activité enzymatique propre à les cataboliser par l'intermédiaire d'un blocage du processus de la destruction enzymatique. Leur localisation dans les tissus graisseux, viscéraux, dans les protéines du plasma, les protégeraient de cette action enzymatique.

REMMER montre, en 1959, que l'administration de phénobarbital entraîne une diminution de la durée d'anesthésie au barbiturique qui serait une conséquence d'une activité accrue des enzymes microsomiques catabolisant les barbiturates.

A la suite des travaux sur le rat, MARK formule l'hypothèse d'une suractivation microsomale par l'administration préalable de certaines drogues. Ainsi, le rat, soumis à un traitement par phénobarbital, catabolise plus rapidement l'hexobarbital. Etudiant le pouvoir du phénobarbital sur le métabolisme, GELBOIN et SOKOLOW (46) montrent qu'il stimule l'incorporation d'acide ribonucléique libre ou soluble lié à l'acide aminé dans les protéines. De même, CONNEY et BURNS (35) expliquent la réduction de durée d'action d'une injection de méprobamate lorsque le phénobarbital a été préalablement administré.

Elimination sous forme inchangée	Oxydation	Déalcoylation	Rupture du cycle
Barbital Phénobar- bital	Phénobarbital Pentobarbital Heptabarbital Cyclobarbital Secobarbital Thiopental	Pentobarbi- tal	Cyclobarbital Thiopental

FIGURE 5

L'étude de ces réactions biochimiques, dans lesquelles les toxiques influent sur les réactions cataboliques normales, est en voie de développement, grâce à des méthodes pharmacologiques et biochimiques de plus en plus précises. (Tableau n° 6 : Quelques exemples de réactions dont la vitesse est augmentée dans les microsomes du foie par un traitement par le phénobarbital).

oOo

Réaction	Substrat	Référence
Hydroxylation des cycles aromatiques	3,4-Benzopyrène Zoxazolamine Aniline Antipyrine	CONNEY et coll., 1960 CONNEY et coll., 1960 GRAM et coll., 1968 GRAM et coll., 1968
Hydroxylation des dérivés aliphatiques	Hexobarbital Pentobarbital Testostérone	CONNEY et coll., 1960 REMMER et coll., 1961 GRAM et coll., 1968 CONNEY et coll., 1961 a CONNEY et coll., 1963
O.déalkylation	Acétophénétidine (Phénacétine) p-Nitroanisole Codéine	BUCH et coll., 1965 GILLETTE, 1963 NETTER et coll., 1964 GRAM et coll., 1958 UEHLEKE, 1967 KLINGER et coll., 1968
N-déalkylation	3-méthyl-4-monométhyl-amino-azo-benzène N-nitroso-N-méthylamine Aminopyrine (Pyramidon) Mépéridine N-méthylbarbital	CONNEY et coll., 1959 KATO et coll., 1967 CONNEY et coll., 1960 ARGYRIS, 1968 ARGYRIS, 1968 REMMER et coll., 1958 a MINEGISHI et coll., 1968 HENDERSON et coll., 1964 KUROIWA et coll., 1963 MINEGISHI et coll., 1968
Sulfoxydation	Chlorpromazine	RUBIN et coll., 1964
Déhalogénéation	Méthoxyflurane Halothane	VAN DYKE, 1966 VAN DYKE, 1966
Réduction de la liaison azotée	Néoprontosil	HERNANDEZ et coll., 1967
Hydrolyse	Procaïne	REMMER et coll., 1963
Glycureconjugaison	p-Nitrophénol Sulfadiméthoxine Bilirubine Salicylamide	ZEIDENBERG et coll., 1967 REMMER et coll., 1964, 1967 CATZ et coll., 1962 GRIGLER et coll., 1966 YAFFE et coll., 1966 a et b YAFFE et coll., 1966 b
Réduction	NADPH-cytochrome c	JICK et coll., 1966 ERNSTER et coll., 1965 KURIYAMA et coll., 1969 KATO et coll., 1966 SCHIMKE et coll., 1968 ORRHENIUS et coll., 1964
Décarboxylation	Dopa 5-Hydroxytryptophane	PALM et coll., 1967 PALM et coll., 1967
Déhydrogénation *	Glucose-6-phosphate UDPG	BRESNICK et coll., 1964 ZEIDENBERG et coll., 1967
Synthétase ** de l'acide aminolévulinique	Glycine + succinyl CoA	GRANICK et coll., 1963, 1966

TABLEAU N° 6

* enzymes cytoplasmiques.

** enzymes mitochondriaux.

2 - Méthode d'étude

a) Techniques de dosage

Au Centre Toxicologique, il est important non seulement d'identifier les toxiques au cours d'intoxications mixtes, mais aussi d'en suivre quotidiennement les taux sanguins et urinaires.

Pour les barbituriques, ces dosages utilisent la spectrophotométrie, après extraction en phase acide par dichlorométhane, puis passage en phase aqueuse alcaline, après lavage de la solution organique par une solution tamponnée à pH = 7,4.

La technique de BOURDON et YONGER (42) se place entre la première et la deuxième ionisation et le résultat de cette méthode est excellent si l'intoxiqué n'a pris que des barbituriques. Les difficultés résident dans la présence d'autres dérivés acides dont l'absorption peut constituer une gêne importante.

L'absorption est maxima à 2 600 Å et le dosage se fait par densité optique en comparant avec une gamme étalon.

Le dosage quotidien du taux sanguin et urinaire est indispensable au même titre que la surveillance de la glycémie chez un diabétique. Les résultats sont donnés à 5 % d'erreur près.

L'identification du type de barbituriques fait appel à la chromatographie en couches minces. Après une rapide migration en une heure, la révélation se fait par sulfate mercurique. Ce qui permet de séparer les barbituriques à action rapide. Le contrôle peut également se faire par examen en lumière ultra-violette émettant à 254 millimicrons (chromatolite) qui permet de mettre en évidence les taches après projection d'ammoniaque dilué par des méthodes colorimétriques ou cobalt, suivies de réaction à l'ammoniac ou au mercure. Nous ne faisons que mentionner la réaction de PARRI qui n'est pas utilisée à Fernand-Widal, en raison de ses risques d'erreur.

b) Les techniques d'épuration

. Epuration digestive

Le lavage gastrique a toujours été utilisé après intubation endotrachéale et à l'aide d'un tube de Faucher de gros diamètre. Pour les lavages aqueux, nous utilisons une technique simple de siphonnage après introduction dans l'estomac de 500 ml d'eau tiède additionnée de Na Cl.

Les lavages huileux ont été réalisés suivant la même technique en utilisant une émulsion comprenant pour 5 l de liquide de lavage :

- 4 litres d'eau + Na Cl
- 1 litre d'huile de Ricin
- 5 ml de Tween 80.

L'épuration digestive a été complétée le plus souvent par une purgation osmotique utilisant l'introduction en fin de lavage de 500 ml de Mannitol à 25 % dans la sonde gastrique.

. Epuration rénale

La diurèse forcée osmotique a été induite chez nos malades par perfusions alternées de Mannitol 10 % et glucosé à 10 %, bicarbonate 14 p. 1000, à un rythme de 500 ml toutes les deux heures chez les femmes, et toutes les heures trente chez les hommes. Les dosages hydroélectrolytiques, pH, gaz du sang quotidiens, la diurèse horaire et l'électrolyturie permettent la surveillance de l'homéostasie, de contrôler les apports systématiques, l'inocuité et l'efficacité de cette technique d'épuration.

. Epuration extra-rénale

La dialyse péritonéale est réalisée suivant une technique standard à l'aide d'un cathéter Trocath (Mc Gaw I - 4 . 900) introduit par voie médiane sous-ombilicale au tiers supérieur de la ligne pubis-ombilic. Deux litres de soluté isotonique sont introduits dans la cavité péritonéale et récupérés par siphonnage toutes les deux heures.

L'hémodialyse par rein artificiel de type "Twin-coil" a été faite en veino-veineux utilisant comme voie artérielle un cathéter multiperforé placé par dénudation de la crosse de saphène dans une veine fémorale. La solution du bain a été renouvelée toutes les deux heures.

B - RESULTATS

Epidémiologie

Nous avons étudié nos 105 malades suivant :

- l'âge,
- le sexe,
- les produits ingérés,
- les associations,
- la voie d'administration,
- les doses et les antécédents.

La mortalité a bénéficié d'une étude à part. Il s'agit, en majorité d'adultes dont l'âge moyen est :

- pour les femmes : 32 ans avec comme âges extrêmes 14 ans 1/2 - 70 ans.
- pour les hommes : 37 ans avec comme âges extrêmes 22 ans - 54 ans

(Fig. 7)

Dans notre série, sur 105 intoxications, on note 79 femmes pour 26 hommes.

- . Le pentobarbital correspond à 78 % des 105 observations
- . Le sécobarbital " à 17 % " " "
- . L'heptabarbital " à 3 % " " "

30 intoxications mixtes dans ces 105 intoxications, ont été incluses car les signes cliniques et biologiques étaient en rapport avec l'intoxication barbiturique seule.

Les diverses associations prescrites en thérapeutique neuro-psychiatrique ou médicale quotidienne rendent compte des produits les plus fréquemment ingérés.

EQUANIL	7	TOFRANIL	3	LARGARTIL	3	TRIPERIDOL	2
VALIUM	4	A.A.S.	4	NEULEPTIL	2	ALCOOL	2

Sur ces trente intoxications, quatre associent deux toxiques différents et deux associent trois toxiques.

La voie gastrique est la plus fréquemment rencontrée. Dans notre étude, on note une seule intoxication par suppositoires (pentobarbital) chez un malade âgé de 23 ans qui devait décéder après arrêt cardiaque. Le shunt hépatique pourrait expliquer la rapide sévérité de cette intoxication.

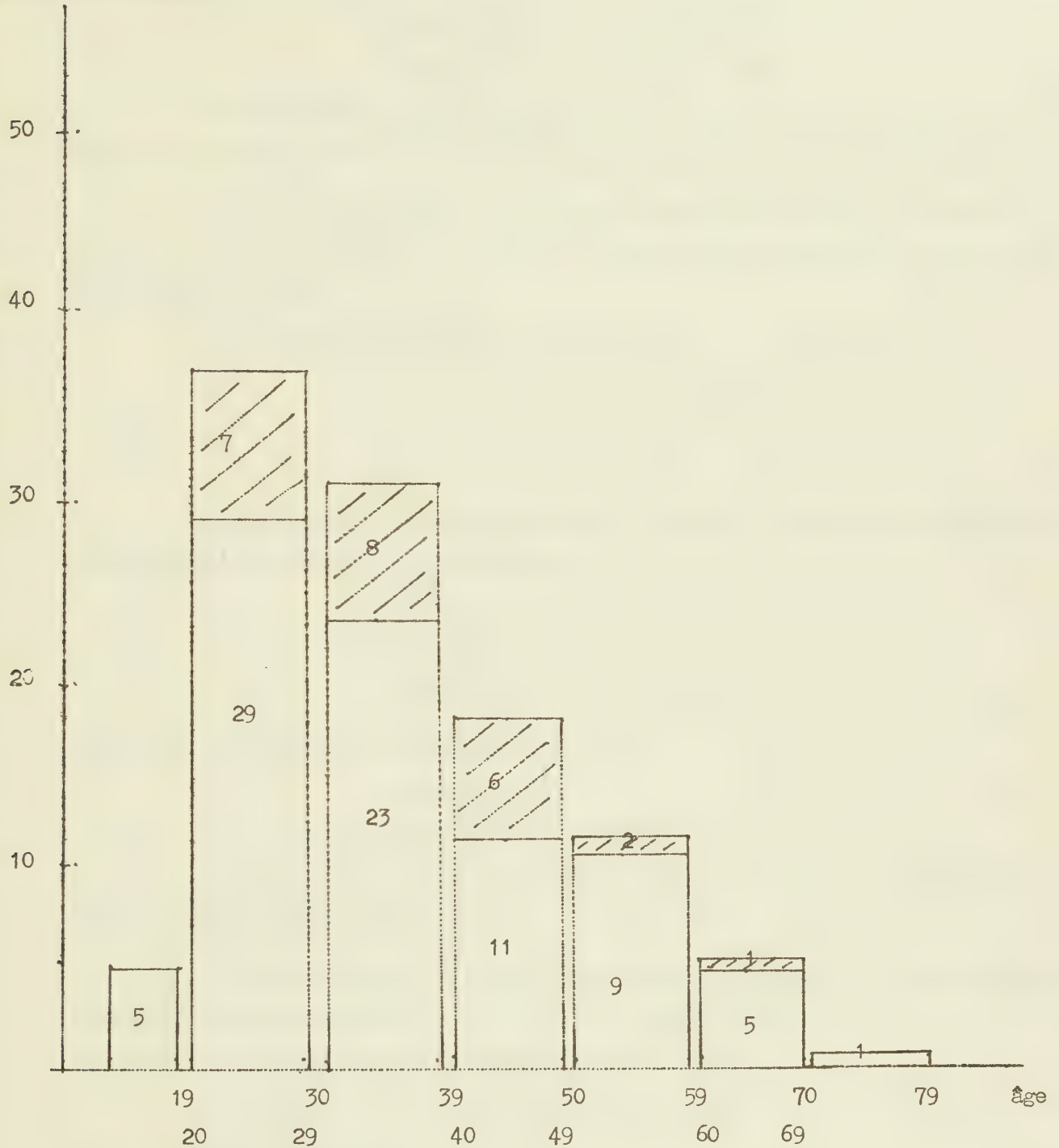
Sur les 105 dossiers, tous sauf 1 seul sont liés à une ingestion volontaire. La seule intoxication accidentelle est due à une erreur d'interprétation de prescription avant un métabolisme de base.

La voie d'administration dépendant du mode de présentation, il est intéressant de noter que le nombre de spécialités commercialisées en France s'élèvent pour les barbituriques à 77 : dont 35 barbituriques lents, 33 barbituriques rapides et 9 anesthésiques.

Chaque présentation pharmaceutique équivaut en moyenne pour chaque tube de comprimés à quatre fois la dose toxique, qui, pour les barbituriques rapides, a été fixée à 0,5 g.

FIGURE 7

Nombre de malades



HOMMES : 24 %

FEMMES : 73 %

Ces doses moyennes ingérées dans notre étude ont été évaluées pour chaque barbiturique rapide :

- . Pentobarbital 59 cas = 2 g 36
- . Sécobarbital 16 cas = 1 g 8

Les antécédents psychiatriques et les récidives montrent l'importance des cas relevant par la suite d'un traitement et d'une surveillance psychiatrique.

. 12 malades avaient des antécédents psychiatriques avec un diagnostic précis : schizophrénie, délire chronique, névrose, ayant nécessité des séjours en hôpital psychiatrique.

. 20 malades étaient récidivistes (20 %)

- 12 : 2e tentative
- 5 : 3e tentative
- 3 : 4e tentative

Les antécédents médico-chirurgicaux sont très divers avec cependant une prédominance des affections neurologiques :

- . comitialité (1)
- . syringomyélie (1)
- . S.L.A. (1)

et des affections gynéco-obstétriques :

- . grossesses (2)
- . avortement provoqué (1)

L'examen gynécologique chez toute intoxiquée en période de fécondité doit donc être systématique.

Il est intéressant de comparer ces données étiologiques à celles de la population des intoxiqués du Service lors des années 1968 et 1969 :

Nombre total des intoxiqués :	1968	804
	1969	819

Nombre total d'intoxications

par barbituriques rapides :	1968	230 (28 %)
	1969	234 (28,5 %)

Pour l'ensemble des deux années : 464 barbituriques rapides contre
170 barbituriques lents.

C) COMMENTAIRES

Nous avons successivement étudié sur nos 105 dossiers :

- l'atteinte neurologique
- l'atteinte respiratoire
- l'atteinte cardio-vasculaire
- les troubles thermiques.

a) Atteinte neurologique

Précédemment, nous avons vu que la sélection de nos dossiers repose sur l'intensité du coma dont il est intéressant de rappeler les caractères .

Compte tenu de la rapidité d'induction, il est très rare d'assister à la phase pré-comateuse, caractérisée par un état d'ébriété évoquant l'intoxication éthylique.

Dans la majorité des cas, le malade arrive dans un état comateux, plus ou moins profond, avec une grande résolution musculaire, une hypotonie diffuse et des R.O.T. abolis, les pupilles en position intermédiaire, présentant des variations de diamètre dans le temps, le R.P.M. aboli en cas d'intoxication massive et la recherche du réflexe cornéen (dernier à disparaître, dernier à réapparaître) est utile quant à l'appréciation de la profondeur du coma. Cette forme neurologique, la plus fréquemment rencontrée ne doit cependant pas faire oublier la possibilité de signes typiques.

Particulièrement, le sécobarbital peut donner, si la dose ingérée n'est pas très élevée, et en dehors de toute association médicamenteuse ou toxique (CO) un tableau de coma vigil, avec agitation, hypertonie plastique spontanée ou induite par une stimulation nociceptive.

Sur nos 105 malades, nous avons eu à enregistrer dans plusieurs cas des modifications du tonus, de type hypertonie, un de nos malades a présenté des térépidations épileptoïdes des deux pieds.

Il nous a paru intéressant d'évaluer :

- la dose moyenne ingérée,
- le rapport durée du coma/dose ingérée,
- le rapport profondeur du coma/barbitémie.

L'évaluation des doses moyennes ingérées montre respectivement :

- Pentobarbital : 69 cas 2,36 g
- Sécobarbital : 18 cas 1,8 g

Sur 69 cas de pentobarbital, nous avons étudié le rapport durée du coma/dose ingérée : Fig. 8.

La courbe démontre que le coma est d'autant plus long que la dose ingérée est plus forte; cette relation cependant, ne nous permet pas d'établir des critères de gravité : décès et complications, ces critères étant indépendants de la durée du coma. Le tableau 9 montre le rapport intensité du coma/barbitémie lors d'intoxication par pentobarbital et sécobarbital.

L'étude de ce tableau montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les barbitémies et la profondeur du coma. Les taux sanguins, au même titre que la dose ingérée, ne permettent pas de fixer le pronostic. Nous verrons au chapitre d'évolution que c'est le délai de découverte et de traitement en milieu spécialisé qui règle le pronostic.

b) Atteinte de la fonction respiratoire

Dans un chapitre précédent, nous avons vu la rapidité avec laquelle les barbituriques rapides dépriment la fonction respiratoire.

Cette dépression explique la priorité que l'on donne à la correction des différents troubles de la ventilation. Ainsi, sur 105 malades, 96 ont été intubés dès leur arrivée dans le Service ou avant, afin de corriger ou de prévoir des troubles de la ventilation.

Devant tout malade, non intubé, qui arrive au Centre, l'intubation est décidée après confrontation des signes cliniques : au maximum apnée, hypoventilation, encombrement pulmonaire, risque de fausse route, et biologiques : avant toute assistance respiratoire on chiffre en urgence l'hématose artérielle :

$$\text{Hb } O_2 - P_A \text{ CO}_2 - \text{pH}$$

Ces examens biologiques :

- confirment la clinique et lui apportent une valeur quantitative de base,
- permettent d'adapter une assistance respiratoire artificielle à chaque cas.
- permettent de déceler des troubles uniquement biologiques, acidose gazeuse compensée, hypoxie, sans perturbation clinique évidente.

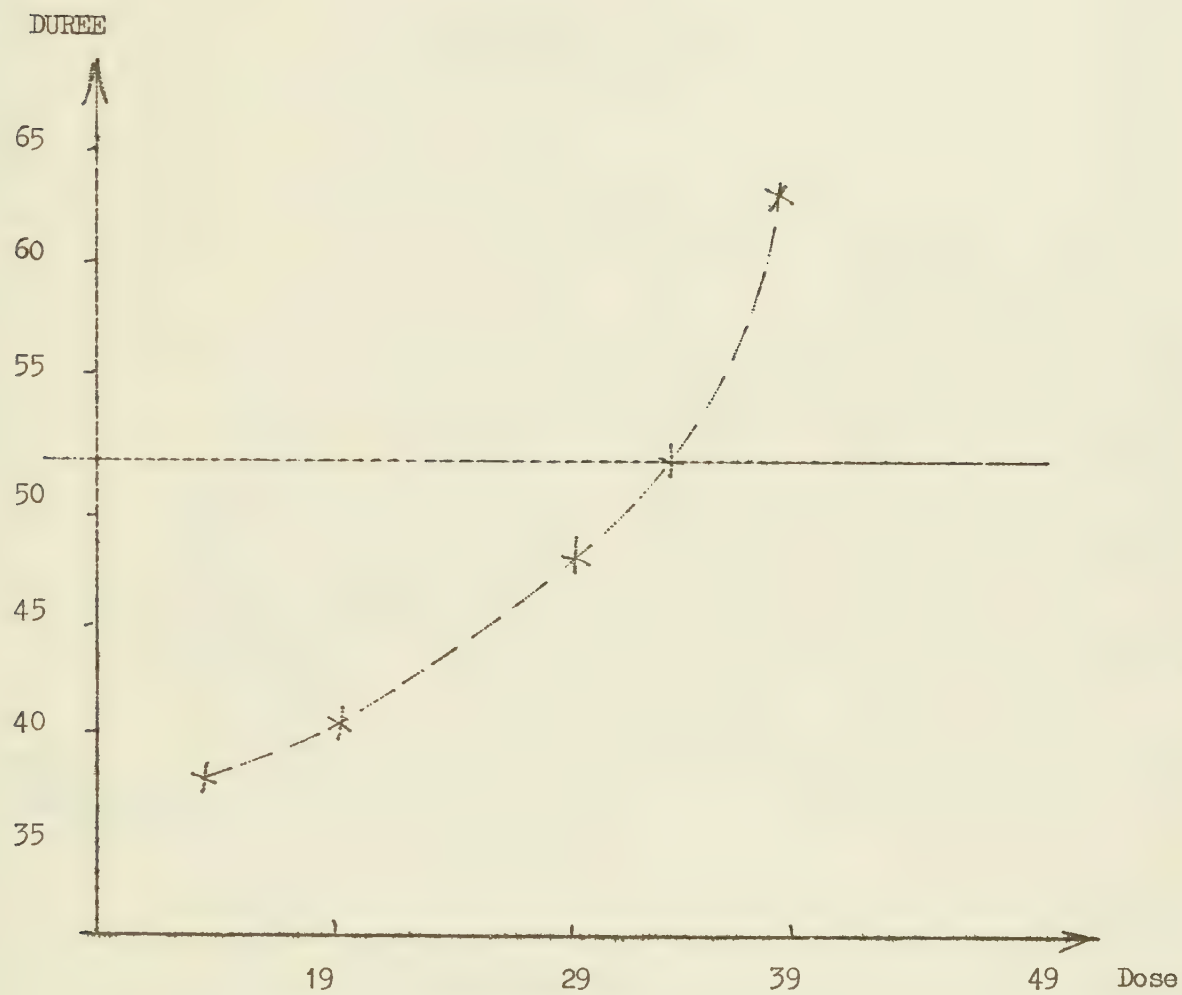
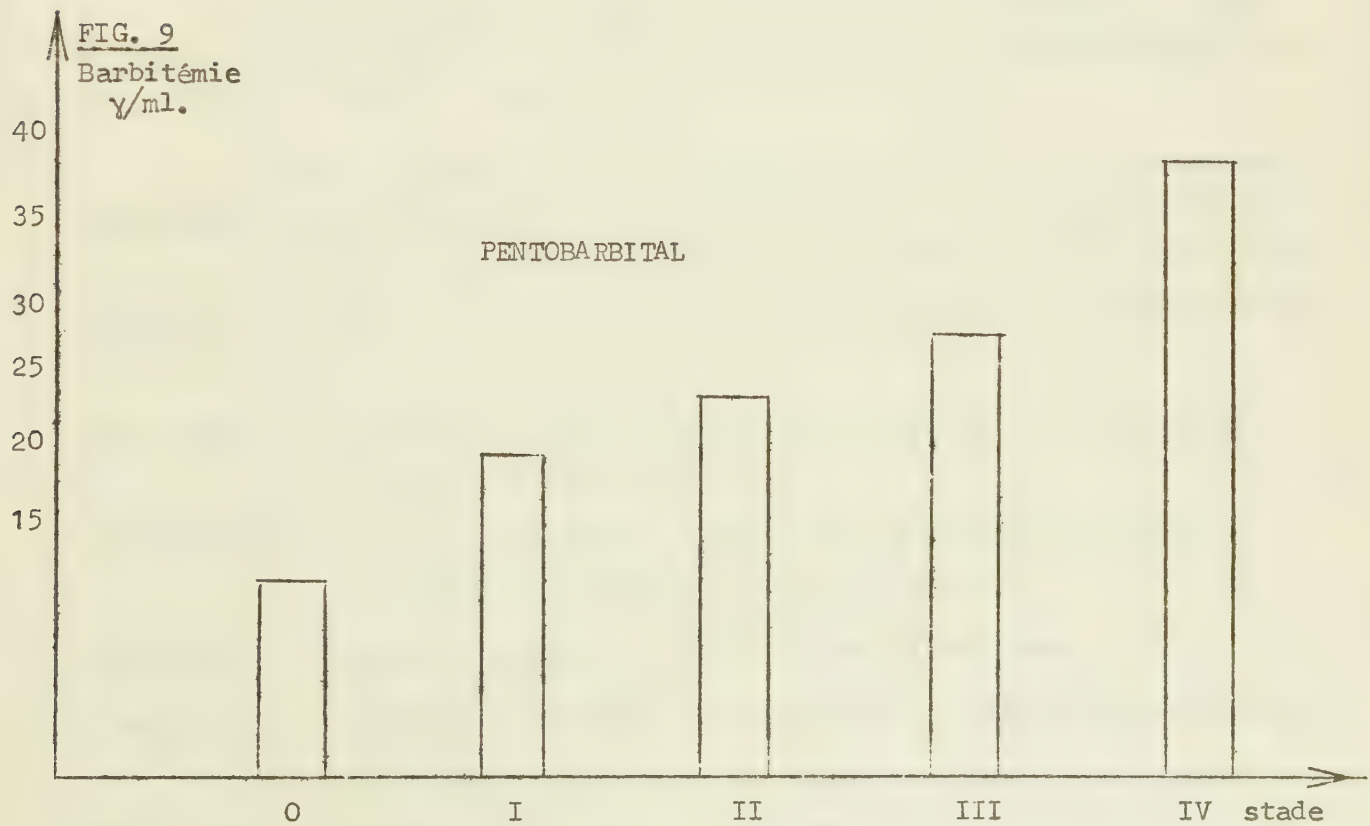
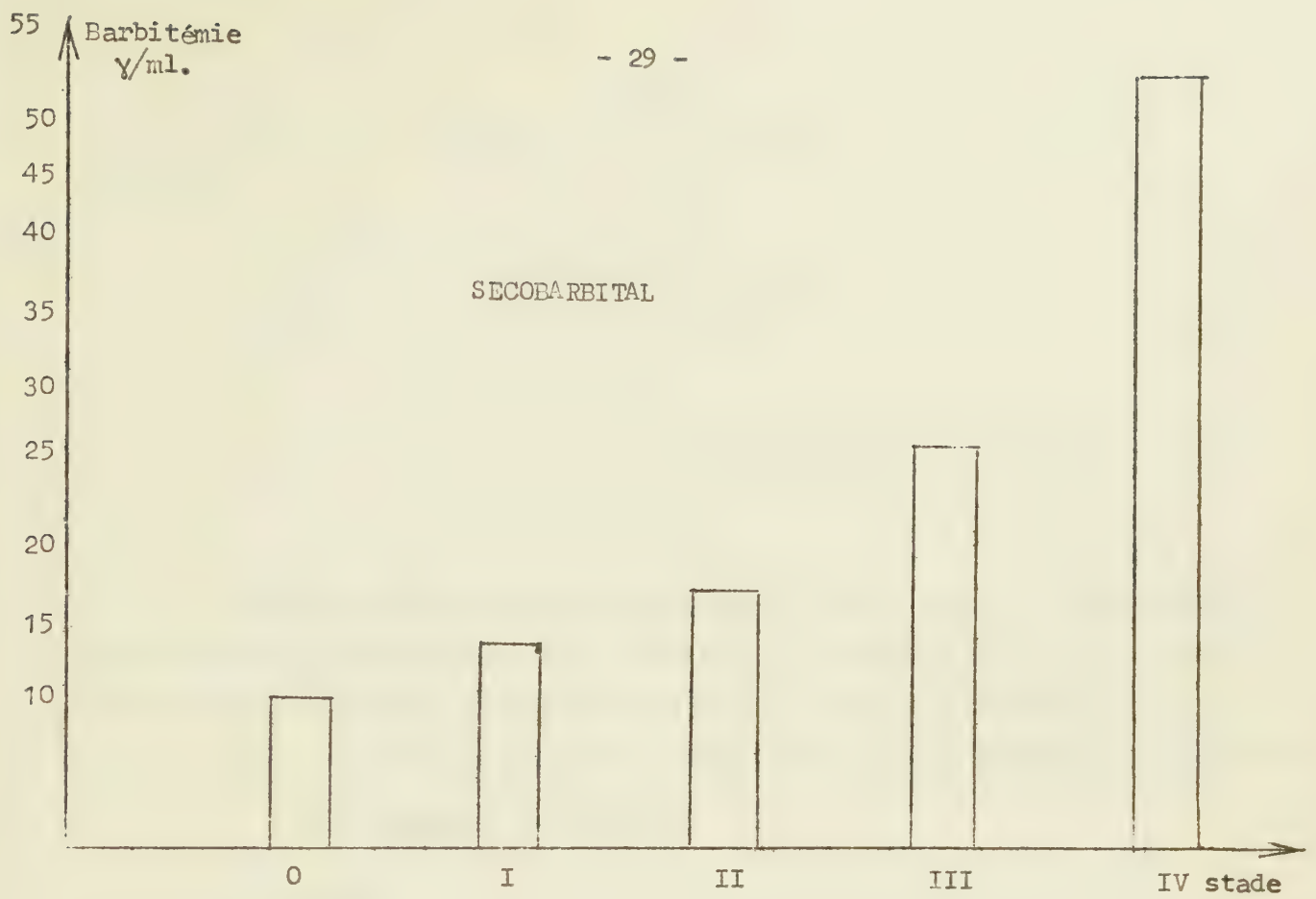


FIG. 8



- III -

ETUDE DES DOSSIERS

Le Centre de Toxicologie Clinique reçoit chaque année 500 intoxications barbituriques. Pour ce travail, nous avons retenu 105 malades admis dans le Centre lors des quatre dernières années, pour intoxication par barbituriques rapides.

Avant d'exposer le résultat de notre étude, nous en donnerons les méthodes.

A - MATERIEL ET METHODES

1 - Matériel

Nous avons retenu 105 dossiers sélectionnés sur des critères de gravité de coma; basés non pas sur la dose ingérée ni sur le taux de barbitémie, mais sur l'état clinique observé à l'admission.

En effet, les critères de dose absorbée varient selon les circonstances : intoxication à jeun, vomissements et selon la sensibilité individuelle. Notre classification en stade de coma, contrairement à celle de REEDS (99) et en accord avec celle de MATTEWS (78) ne tient compte que de l'état neurologique de l'intoxiqué et s'établit comme suit :

- Coma stade IV : absence de réponse aux incitations nociceptives et abolition des réflexes ostéo-tendineux.
- Coma stade III : réponse incoordonnée et minime aux incitations nociceptives.
Réflexes ostéo-tendineux faibles ou abolis.
- Coma stade II : réponse coordonnée aux incitations nociceptives.
- Coma stade I : somnolence importante avec réponse aux ordres vocaux impérieux.

Cette classification nous permet de retenir pour notre étude les malades compris entre les stades I et IV excluant ainsi les stades 0 correspondant à une simple obnubilation.

L'hypoxie et l'hypercapnie imposent l'intubation et la respiration artificielle.

Complications respiratoires :

- Dans notre étude, 5 malades ont présenté une apnée avant leur arrivée dans le Service (tableau 10).

Ce tableau montre que les doses ingérées sont relativement faibles, mais que les délais de découverte et de traitement en milieu spécialisé, c'est-à-dire d'assistance ventilatoire artificielle sont élevés. Seule exception le cas n° 3, dont l'étude clinique nous apprend que la malade avait été intubée dans la bronche droite, sans être ventilée. Ce syndrome restrictif s'est vu aggravé par un encombrement, majorant ainsi l'anoxie.

Il est intéressant de noter les complications cardio-vasculaires, conséquences de l'anoxie: 3 A.C., 2 collapsus, dont 1 avec ischémie électrocardiographique.

- Les autres complications respiratoires rencontrées sont communes à tout coma toxique : atélectasie, et surinfection pulmonaire.

Dix malades ont eu une surinfection pulmonaire prouvée cliniquement et radiologiquement :

- 6 foyers pulmonaires G.
- 4 foyers pulmonaires D.

Dans les 6 foyers gauches, 2 étaient dus à une intubation trop poussée dans la bronche souche droite. Cette cause d'atélectasie doit être évitée par l'auscultation pulmonaire bilatérale et une radiographie pulmonaire systématique.

Ces surinfections, ces atélectasies furent réduites par une antibiothérapie à large spectre, associée à des respirations endotrachéales répétées et effectuées avec des précautions d'asepsie, soins de bouche répétés. La notion d'antibiothérapie systématique doit être discutée. Mieux vaut obtenir un germe et adapter l'antibiothérapie (prélèvements de canule).

Dans 2 cas, nous avons noté un O.A.P. de surcharge, réversible par Lasilix I.V.

Nous avons observé un syndrome de Mendelson (pneumopathie caustique de déglutition). L'intubation rapide permet d'éviter cette redoutable complication respiratoire de tout coma toxique.

	DOSE g.	DELAI heure	STADE	γ / ml Barbitémie à l'arrivée	Cv	t°	Décès
B E C ... 1	2,6		IV	41	6 1/2 ischémie	35,6	
M O R ... 2		10-18	IV	43	A.C.	29	+
I D 3	0,3	4-7h30	IV	22	A.C.	37,5	
D U B ... 4	1,4	12-26	IV	28	A.C.	36,5	+
R A 5		12-24	IV	10	T.A. ↓	35,3	

TABLEAU N° 10

L'intubation endotrachéale prolongée, provoque souvent après extubation des laryngites réversibles par un traitement local : aérosols. Nous avons observé ce type de complication chez 25 % de nos malades intubés.

c) Système cardio-vasculaire

Dans notre étude, il existe un rapport entre la dose ingérée et la survenue d'une chute de pression artérielle. Nous avons observé 32 chutes tensionnelles pour une dose moyenne ingérée de 3 g.

La chute de T.A. a été observée 32 fois.

- Modérée (T.A. max. sup. à 8) dans 19 cas
- Plus sérieuse (T.A. max. 7,5) dans 13 cas avec réduction de la filtration glomérulaire.

Il faut insister sur l'importance de l'anoxie dans la genèse de cette hypotension. Une seule fois, il s'agissait d'une septicémie.

Nous ne faisons que mentionner dans ce chapitre la chute tensionnelle fréquemment observée lors de la correction de l'hypercapnie par la ventilation assistée.

A côté des 32 chutes tensionnelles, nous avons observé 4 A.C. défaillance C.V. qui doit être réduite au plus vite, les complications d'irrigation cérébrale étant vite irréversibles chez des malades dont l'hématose artérielle est déjà altérée.

Trois d'entre eux étaient dus à un état d'anoxie lié à un arrêt respiratoire. Il est très important encore une fois de noter la précession de troubles de la ventilation qui conduisent très rapidement vers l'apnée puis vers l'A.C.

- Hypothermie

La dépression de la régulation thermique explique la fréquence d'autant plus grande de l'hypothermie que le sujet est retrouvé dans un endroit froid. La notion d'environnement thermique n'a malheureusement pu être retrouvée dans nos observations.

L'hypothermie a été fréquemment observée lors de l'arrivée des malades au Centre. Les rares cas d'hyperthermie sont liés à un foyer infectieux pulmonaire le plus souvent ou utérin.

Nous avons étudié 11 cas d'hypothermie, décelables au thermomètre hypothermique. Les températures s'échelonnent dans ces 11 cas de 29° à 34°6.

Température J ₁	29	30,6	31	33	33,8	34	34,2	34,5	34,6
Dose	-	-	-	-	5,5g	1,5	4	3,5	2
D ₁ - - D ₂	- 18	-	-14	$\begin{matrix} D_1 \\ +2h= \\ D_2 \end{matrix}$	2 - 6	-3h	4 - 7	3 - 6	21-27
Evolution	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Stade	IV	IV	IV	IV	IV	IV	-	IV	-
Barbitémie	43	46	32	30	-	26	-	43	-

FIGURE 11

Malgré les 2 décès pour les températures les plus basses de notre étude : 29°, 30°6, l'hypothermie ne permet pas dans l'immédiat de formuler un pronostic sur une intoxication; cependant, elle est le reflet de la gravité et de la profondeur du coma. Robert LASH a montré les risques accrus d'arythmie et surtout d'A.C. A noter à L'E.C.G. l'apparition d'ondes J caractéristiques.

D) TRAITEMENT

1 - Le traitement symptomatique

Ce sont les progrès de la réanimation médicale et donc du traitement symptomatique des fonctions vitales déprimées par les barbituriques qui ont permis d'en réduire la mortalité.

D'autre part, l'abandon des drogues dites "d'éveil", des analeptiques centraux, préconisé dès 1948 par l'Ecole danoise : CLEMMENSEN, LOUW, NILSSON, marque une date importante. Ils ont montré non seulement l'inutilité, mais aussi la nocivité des amines de réveil. Ces analeptiques centraux ajoutent leur propre toxicité (hyperthermie, convulsions, troubles psychiatriques, vomissements, H.T.A., encombrement pulmonaire) à celle des barbituriques.

Nous avons donné plus haut les indications de l'intubation endotrachéale et de la respiration artificielle.

Sur 105 malades, 96 ont été intubés durant une moyenne de 40 heures.

Cette brièveté montre bien la rapidité avec laquelle le coma barbiturique rapide est réversible.

Une trachéotomie n'a été nécessaire que 4 fois après une durée moyenne d'intubation de 52 heures.

Le traitement antibiotique à large spectre a également été discuté plus haut.

Le traitement de l'hypotension fait appel en général aux amines pressives métaraminol à faible dose.

Mais devant tout collapsus important, T.A. 7,5 avec réduction de la filtration glomérulaire, nous avons préféré, dans notre étude, le remplissage vasculaire (sang, plasma) qui donne des résultats appréciables dans ces insuffisances circulatoires par hypovolémie relative, et nécessite une surveillance de la P.V. toutes les heures.

Une grande importance doit être accordée aux soins infirmiers :

- prévention des escharres avec matelas alternant, toilettes répétées avec alcool camphré, massage et mobilisation des points de pression;
- soins d'yeux répétés, collyre et pansement occlusif;
- soins de bouche, soins des phlyctènes;
- traitement d'une hypothermie par alèze chaude.

2 - Traitement épurateur

a) Epuration gastrique (cf. tableau n° 12)

Dans notre étude, nous notons 5 intoxications ayant bénéficié d'un lavage gastrique dans le Service : 3 huile + eau et 2 eau.

Beaucoup d'autres malades avaient été lavés avant d'arriver dans le Service.

Le long délai entre l'ingestion et le lavage rend compte du résultat souvent décevant (moins de 5 % du toxique retiré).

Chez un malade pour lequel le délai était de 9 heures, nous avons pu extraire avec un lavage utilisant une émulsion d'huile de ricin une quantité importante.

Cet exemple montre que, malgré les longs délais le lavage gastrique permet d'extraire une quantité de toxique non négligeable avec une méthode dénuée de tout risque si l'on suit les précautions d'usage. Nous sommes en accord avec les travaux de MATTHEWS pour qui les indications du lavage sont formelles chez tout malade vu avant la 4^e heure et chez tout intoxiqué en coma stade II-IV vu avant la 12^e heure. Chez de tels malades comateux, la diminution du péristaltisme digestif, ralentissant l'absorption, permet une bonne efficacité du lavage même tardif.

M. GAULTIER, F. PEBAY mettent à profit la grande liposolubilité des barbituriques rapides, en utilisant comme liquide de lavage une émulsion d'huile de ricin. Le coefficient de partage huile/eau particulièrement intéressant pour les barbituriques rapides confirme les coefficients de répartition lipidique, obtenus in vitro entre chlorure de méthyl et base aqueuse :

• Phénobarbital	3
• Pentobarbital	39
• Secobarbital	52

Délai	Huile/mg	Eau	Total/mg	Dose/g	% dose efficacité
OUV ...1 > 3h	-	-	70	2	3 %
GET ...2 9h15	766	75	84	-	-
LE ...3 9h	27	42	69	0,75	10/100

T A B L E A U N° 12

b) Epuration rénale

La méconnaissance à l'entrée du malade du type de barbiturique ingéré explique que dans notre étude, 82 malades ont été traités par D.O.A. alors que 17 recevaient une D.O.N. Dans 25 observations, une période de plus de 24 heures de diurèse hydrique a permis une étude comparative des

débits urinaires $V = \text{ml/mm}$

clearances $C = \text{ml/mm}$

quantité extraite $QT = \text{mg}$

quantité extraite par heure $QH = \text{mg/h}$

Les résultats en sont donnés au tableau n° 13.

La diurèse osmotique (neutre ou alcaline) nous permet d'obtenir de bons débits urinaires et des clearances rénales du toxique satisfaisantes.

En cas de diurèse hydrique, le chiffre plus faible des clearances est proportionnel au chiffre des débits urinaires.

Plus qu'aux clearances rénales du toxique, il faut accorder attention aux quantités totales de barbituriques éliminés dans les urines par 24 heures.

Elles ne représentent au maximum que $1/10^{\circ}$ de la quantité ingérée (dose moyenne ingérée : 2,36, quantité moyenne extraite : 280 mg).

Encore ne sommes-nous pas sûrs qu'il s'agisse d'un produit pharmacologiquement actif. MAWER a déterminé par chromatographie gazeux-liquide que le barbiturique inchangé ne représente que 6 à 14 % de tous les dérivés du pentobarbital excrété dans les urines.

Ainsi, pour des raisons quantitatives et qualitatives, l'emploi des diurèses osmotiques ne semble pas apporter des satisfactions quant à l'excrétion des barbituriques rapides.

La justification de la diurèse osmotique est l'ignorance dans laquelle on est souvent d'une association toxique et dans l'efficacité de ce remplissage vasculaire sur les hypotensions des premières heures.

c) Epuration extra-rénale (= E.E.R.)

Ce moyen d'épuration, grâce à des progrès techniques, est de plus en plus utilisé en toxicologie. Dans notre étude : nous avons pu observer deux E.E.R. par rein artificiel (voir tableau n° 14).

	V ml/mm	C ml/mm	QT	QH
D.O.N.	3	6	270	6,1
D.O.A.				
Pentobarb. 61	3,24	5,47	282	8,7
Sécobarb. 13	3,20	5,15	236	4,4
61 + 13 = 74	3,23	5,4	280	8,2
P H : 25	1,3	3	123	5

TABLEAU N° 13

N° 1

L.E.B. Imménocet : 4 g de Sécobarbital

	Stade	Bt g/ml	D. O. A.			R. A.
			V ml/mn	C ml/mn	Q mg	
J ₁	IV	55	2,4	2,6	14,5	C B ₁ 67 ml/mn Q B ₁ 300 mg
J ₂	IV	59	1,6	1,6	145	6 h { C B ₂ 46 ml/mn Q B ₂ 90 mg
J ₃	II	12	1,6	1	55	C B ₃ Q B ₃ 10 mg

N° 2

	Stade	Bt g/ml	D. O. A.			R. A.
			V	C	Q	xc c
J ₁	III-IV	45	1,3	1,4	60	6 h { C B ₁ 14 Q B ₁ 70
J ₂	IV	16,5	1,4	3,2	110	C B ₂ 0 Q B ₂ 0
J ₃	III	31	2,5	18	80	C B ₃ 62 Q B ₃ 210

T A B L E A U N° 14

Ces deux cas nous montrent des clearances satisfaisantes, mais des quantités totales excrétées insignifiantes.

L'efficacité de l'E.E.R. est donc négligeable et ce mode thérapeutique est à rejeter étant donné les difficultés techniques et les risques encourus.

E) . EVOLUTION

Sur nos 105 malades, nous avons eu à déplorer 5 décès.

Dans l'évolution faisant suite au réveil, nous notons peu d'accidents :

- . Embolie pulmonaire clinique et E.C.G.
- . Séquelles d'hypertonie extra-pyramidale.

La mortalité est donc de 5 %, dépassant les taux de mortalité d'autres auteurs, compris entre 2 et 2,5 %.

Cette mortalité relativement élevée s'explique :

. Par le choix que nous avons fait d'étudier les barbituriques rapides, dont la mortalité est supérieure à celle des barbituriques lents, du moins dans les premières heures de l'intoxication.

. Par la sélection au sein même de ces malades, basée sur les critères de gravité cités précédemment.

Malgré leur valeur statistique relative, ces 5 dossiers fournissent des enseignements intéressants (Voir tableau n° 15)

L'âge ne constitue pas un facteur majorant la mortalité. L'âge moyen dans notre étude se situe à 26 ans. La dose moyenne 3 g, en accord avec les doses fatales établies par d'autres auteurs, n'indique cependant en rien qu'une intoxication massive sera fatale; ce qui compte, c'est le stade de coma et le délai séparant l'heure de l'intoxication et l'arrivée au Centre. Dans 3 de nos cas, ce délai était supérieur à 24 heures.

	Age	Dose	Délais		Bt γ /ml	Stades	Troubles
			D1	D2			C.V.
1 CHA ..	23	5	24	30	23	IV	TA $\searrow$ 7,5
2 HIE ..	47	-	-	-	46	IV	TA $\searrow$
3 MO ..	22	-	10	18	43	IV	2 AC.
4 PER ..	23	3		2	56	IV	AC
5 DU ..	23	1,4	12	26	28	IV	2 AC.
6 HU ..	17	2,5		42	16	III	AC.

T A B L E A U N° 15

- IV -

C O N C L U S I O N

Dans le chapitre du métabolisme, s'il existe comme nous l'avons remarqué, des différences biochimiques dans la dégradation des divers barbituriques rapides, des différences quant aux métabolites obtenus, leur catabolisme comprend cependant de nombreux points communs :

- Unicité du foie comme lieu de dégradation, connu et démontré depuis longtemps.
- Réactions cataboliques utilisant des systèmes enzymatiques, actuellement en voie d'isolement.
- Induction enzymatique.

L'étude pharmacologique confirmée par les résultats cliniques de nos 105 dossiers permet de dégager les différents facteurs de gravité dans ce genre d'intoxication.

De cette confrontation, il ressort que la fixation rapide du toxique au niveau du système nerveux central va entraîner une sidération brutale des principales fonctions de régulation.

La dépression du centre régulateur de la fonction respiratoire, entraîne une apnée, puis dans des temps très brefs, des troubles cardio-vasculaires très vite irréversibles et évoluant vers l'arrêt cardiaque anoxique.

Les troubles sont d'autant plus fréquents que le malade a été découvert tardivement et que son transfert vers un Centre spécialisé a été retardé.

Ceci prouve la nécessité de traiter au plus tôt ces intoxications en milieu spécialisé, pourvu d'un matériel de ventilation assistée et de surveillance cardiaque, ce qui nécessite le transfert rapide dans de bonnes conditions de toute intoxication sévère.

Du traitement, nous retiendrons l'inutilité de la diurèse osmotique alcaline par rapport à la diurèse osmotique neutre, ainsi que de toute diurèse forcée, car la quantité urinaire extraite non seulement est faible, mais le produit ne contiendrait, d'après MAWER aucune toxicité (79).

Cependant, elles seront souvent employées en raison de leur innocuité, de l'action de remplissage et de l'ignorance dans les premières heures de l'intoxication, d'une association toxique éventuelle.

Nous discutons l'E.E.R. comme moyen d'épuration devant les risques que fait encourir aux malades une telle technique de réalisation pratique difficile.

Par contre, nous conseillons le lavage gastrique qui, pour des délais n'excédant pas 12 heures, représente un moyen efficace d'évacuation du toxique.

Ainsi, le traitement des intoxications par les barbituriques rapides implique une surveillance et une prise en charge rapide des différentes fonctions vitales déprimées, condition essentielle d'un bon pronostic.

Vu, le Président de Thèse

Professeur M. GAULTIER

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALGERI (E.J.), Mc BAY (A.J.)

The identification of Pentobarbital by paper chromatography
in a medico legal death
New England J. Med. 248-423, 1953

- 2 - ARIYOSHI (T.)

Biochemical studies on drug metabolism, adaptative increases
in cyclobarbital, metabolizing enzyme induced by barbiturates
derivatives
Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 12, 12 869, 1964

- 3 - ASTON (R.)

Quantitation of acute barbiturate tolerance and hypersensitivity
to pentobarbital in the male rat.
Federation. Proc. 23-386, 1964.

- 4 - BATZENSCHLAGER (A.), JOHN (S.)

Le syndrome de Mendelson. Données morphologiques et évolutives
en pathologie humaine.
Presse Med. 76, 9, 423-426, 1968.

- 5 - BERMAN (L.B.), JEGHERS (H.J.), SCHREINER (G.E.), PALOTA (A.J.)

Hemodialysis, an effective therapy for acute barbiturate poisoning.
JAMA, 161-840, 1956.

- 6 - BERMAN (L.B.), VOLGESANG (P.)

Removal rates for barbiturates using two types of peritoneal dialysis
New England J. Med. 270-77,81, 1969.

- 7 - BICKEL (M.H.)

Stoffwechsel von barbiturate insbesondere der Cycloheptenyl-
Aethyl, barbitur säme.
Thèse doctorat, TRILTSCH, Düsseldorf, 1960.

- 8 - BERSTEINA, BRONSKY (D.)

L'intoxication barbiturique.
Med. Clin. North. Amer 1958 : 523-529.

- 9 - BISMUTH (C.), FREJAVILLE (J.P.), CHRISTOFOROV (B.)

Intérêt de la diurèse osmotique dans l'intoxication aiguë
Coeur et Med. Int. 7, 425-32, 1968.

- 10 - BLOOMER (H.A.)

Limited usefulness of alkaline diuresis and peritoneal
dialysis in pentobarbital intoxication
New England J. of Med. 272, 1309, 1313, 1965.

- 11 - BRODIE (B.B.), BURNS (J.J.), WEINER (M.)

Metabolism of drugs in subjects with Laënnec cirrhosis
Medna Exp. 1, 290-92, 1959.

- 12 - BRODIE (B.B.)

Difficulties in extrapolating data on metabolism of drugs
from animal to man
Clin. Pharmacol. and Therap. 3, 374-80, 1962.

- 13 - BRODIE (B.B.), AXELROD (J.), COOPER (J.A.)

Detoxication of drugs and other compounds by liver
microsomes.
Science, 121, 603-04, 1955.

- 14 - BRODIE (B.B.), BURNS (J.M.), MARK (L.C.)

The fate of pentobarbital in man and dog and a method
for its estimation in biological material
J. Pharm. and Exp. Therap. 109, 1963.

- 15 - BUCH (H.)

A method for reasonably routine estimation of drugs
especially barbiturates in narcotic poisoning
Arch. Tocol. 21, 216-24, 1966.

- 16 - BULOW (K.)

Respiration and wakefulness in man
Acta Physiol. Scand. 59, suppl. 209, 1-109, 1963.

- 17 - BUNN (H.F.), LABASH (G.D.)

A controlled study of induced diuresis in barbiturate
intoxication.
Ann. Int. Med. 62, 246, 1965

- 18 - BUSH (M.T.), SANDERS ()

Metabolic fate of drugs : barbiturates and closely related
compounds
Ann. Rev. Pharmacol. 327-60, 1967.

III

- 19 - BUTLER (T.C.), MAHAFFEE (D.), MAHAFFEE (C.)

The role of the liver in the metabolic disposition of mephobarbital

J. Pharmacol. and Exp. Therap. 106, 364-69, 1952.

- 20 - CAMERON (G.R., de SARAM

The effect to liver damage on the action of some barbiturates.

J. Path. Bact. 48, 49, 54, 1939.

- 21 - CAMPION (D.S.), NORTH (J.D.K.)

Effect of protein binding of barbiturates on their rates of removal during peritoneal dialysis

J. Lab. Clin. Med. 66, 4, 549-63, 1965.

- 22 - CLEMMENSEN (C.)

New line of treatment in barbiturate poisoning

Acta. Med. Scand. 148-83, 1954

- 23 - COCHIN (J.), DALY (J.W.)

The use of thin layer chromatography for the analysis of drugs, II, Isolation and identification of barbiturates and non barbiturates hypnotics from urine, blood and tissue.

J. Pharm. and Exp. Therap. 139, 154-59, 1963.

- 24 - CONNEY (A.H.), DAVIDSON (C.), GASTEL (R.), BURNS (J.J.)

Adaptive increases in drug metabolizing enzymes in induced by phenobarbital and other drugs.

J. Pharm. and Exp. Therap. 130, 1-8, 1960.

- 25 - CONNEY (A.H.) BURNS (J.J.)

Factors influencing drug metabolism.

Advances in Pharmacol. 1, 31-58, 1962.

- 26 - CONNEY (A.H.), BRAY (G.A.), EVANS (C.), BURNS (J.J.)

Metabolic inter-actions between 1-ascorbic acid and drugs
Ann. New York Acad. Sci. 1961, 92, 115-27

- 27 - CONNEY (A.H.), GLASSEN (L.)

Biochem. Pharm. 6, 257, 1961.

- 28 - COOPER (J.R.), BRODIE (B.B.)

The enzymatic metabolism of hexobarbital

J. Pharmacol. Experiment.

- 29 - COOPER (J.R.)

Enzymatic oxydation of Pentobarbital and Thiopental

J. Ph. Exp. Therap. 120, 75, 83, 1957.

30 - CURRY (A.S.) et coll.

Liver blood radio in cases of barbiturate poisoning
Toxicol. Appl. Pharmacol. 2, 602-06, 1960.

31 - CURRY (A.S.) et coll

Rapid method of sacening for barbiturates
B.M.J., 2, 1040, 1963.

32 - CURRY (A.S.)

Rapid quantitative barbiturate estimation
B.M.J. 1, 354, 1964.

33 - FELL (R.H.) et coll.

Severe hypothermia as a result of barbiturate overdoses
complicated by arrest cardiac
LANCET, 1, 392, 1968

34 - FISHER (A.) et coll.

The role of the liver in the degradation or elimination of
drugs.
Med. Exper. 3-8, 151-155, 1963

35 - FOUTS (J.R.)

Metabolism of drugs by subfractions of hepatic microsomes
Biochem. and Biophys. Res. Commun. 6, 373-78, 1961

36 - FOUTS (J.R.)

The metabolism of drugs by subfractions of hepatic microsomes
Biochem. and Biophys. Res. Commun 6, 373-78, 1961

37 - FOUTS (J.R.), DIXON (A.L.), SHULTICE (R.W.)

The metabolism of drugs by regenerating liver
Biochem. Pharm. 7, 265-70, 1961

38 - FOUTS (J.R.)

Interaction of drugs and hepatic microsomes
Fed. Proc. 21, 1107-11, 1962.

39 - FREDERICK (A.), FUHRMAN

Department of physiology, school of medicine
Standford University California
The effect of body temperature on the deviation of barbiturate
anesthesia in mice.

40 - FREJAVILLE (J.P.), DENTAN LAMOTTE (M.)

Particularités des intoxications aiguës par le Sécobarbital
Bull. Med. Leg. et Tox. Med. 5, 36-7, 1967.

- 41 - GAULTIER (M.), PEBAY PEYROULA (F.), BISMUTH (C.)
FREJAVILLE (J.P.), BRUNIAUX (J.)

L'expérience de la Clinique Toxicologique de Paris dans
l'épuration digestive, rénale et extra-rénale au cours
des intoxications barbituriques aiguës.

- 42 - GAULTIER (M.), BOURDON (R.), FOURNIER (E.), GERVAIS (P.)
FEGE

Dosages des barbituriques en toxicologie clinique
Rev. Lyon, Med. 435-44, 1962.

- 43 - GAULTIER (M.), FOURNIER (E.), MELLERIO (F.)

Les comas toxiques
Ann. Biol. Clin. 3,4, 327-52, 1966

- 44 - GAULTIER (M.), FOURNIER (E.)

Traitement de la défaillance cardiaque au cours des
intoxications aiguës.
Cahiers du Coll. Med. Hôp. Paris , 9, 57-74- 1968.

- 45 - GAULTIER (M.), BISMUTH (C.), PEBAY PEYROULA (F.)

Insuffisance circulatoire aiguë toxique
Rev. Prat. 3215, 18, 1969

- 46 - GELBOIN (H.V.), SOKOLOW (L.)

Science, 134-611, 1961

- 47 - GLASSON (B.)

Acquisitions récentes concernant le métabolisme des
uréides
Actual. Pharmacol. 15, 99-137, 1963.

- 48 - GOODMAN (L.), GILMAN (A.)

The pharmacological basis of therapeutics
"The barbiturates". Seth. K. Sharpless.
9, 105-28, 3e ed.

- 49 - GRAMS (T.E.) et coll.

Time course differences in the metabolism of drugs by
hepatic microsomes from rats, rabbits and mice
E J. Pharmac. Exp. Ther. 152, 363-71, 1966

- 50 - GRAMS (T.E.) et coll.

Further studies on the metabolism of drugs by subfractions
of hepatic micromosomes. Effects of the NADPH generating
system.
J. Pharm. Exp. Ther. 158, 317-22, 1967.

- 51 - GREEN (D.E.), FLEISHER (S.)
Metabolic pathways, 1-41, 1960.
- 52 - HADDEN (J.), JOHNSON (K.), SMITH (S.), PRICE (L.),
GIARDINA (E.)
Acute barbiturate Intoxication
JAMA, 209, 893-900, 1969.
- 53 - HANS, OLOF, MALMUND
Cerebral blood flow and O₂ consumption
Acta. Med. Scand. 184, 373-77, 1968
- 54 - HARRIS (T.D.), BORISON (H.L.)
Effect of pentobarbital on electrical excitability of
respiratory center in the rat.
Am. J. Physiol. 176, 77-82, 1954.
- 55 - HART (I.G.), GUARINO (A.M.), SCHANKER (L.S.)
Gastric dialysis as a possible antidotal procedure
for removal of absorbed drugs.
J. Lab. Clin. Med. 73, 853-60, 1969.
- 56 - HENDERSON (L.W.), MERRILL (J.P.)
Treatment of barbiturate intoxication
Ann. Intern. Med. 64, 876-1966
- 57 - HENDERSON (A.R.)
Induced hypothermia is not artificial hibernation.
JAMA 198, 1074-78, 1966
- 58 - HICKLIE (R.A.) et coll.
Modification of hexobar, metabolism by Morris hepatoma.
Canad. J. Physio. Pharmac. 45, 975-83, 1967.
- 59 - HUME (A.S.) et
Comparison of gastric absorption of thiopental and
pentobarbital in rat, dog and man.
Arch. Int. Pharm. 171, 122-27, 1968
- 60 - IDE (H.)
Metabolisme des p dicaments. Etude enzymatique sur le
métabolisme du sécobarbital
Chem. Pharm. Bull. 15, 411-20, 1967
- 61 - KATOR
Effect of starvation and refeeding on the oxydation
of drugs by liver microsomes
Bioch. Pharm. 16, 871-81, 1967

62 - KELLY (A.R.), SHIDEMAN (F.E.)

Liver as major organ involved in detoxification of
thiopental by dog
Fed. Proc. 8, 306, 1969

63 - KENNEDY (A.C.), BRIGGS (J.D.), et coll.

Successful treatment of 3 cases of a very severe
barbiturate poisoning
Lancet, 995-98, May 1969

64 - KNOCHEL (P.) et BONY (K.G.)

THAM dialysis : an experimental method to study diffusion
certain weak acids in vivo II secobarbital
J. Lab. Clin. Med. 3, 361-69, 1965

65 - KUNTZMAN (R.), MARK (L.C.), BRAND (L.),
JACOBSON (M.), LEWIN (W.), COONEY (A.H.)

Metabolism of drugs and carcinogens by human liver
enzymes
J. Pharm. Exp. Therap. 152, 151-56, 1968

66 - KUNTZMAN (R.), IDEDA (M.), JACOBSON (M.), CONNEY (A.)

A sensitive method for the isolation of pento C 14
metabolite. Its application to in vitro studies of drugs
metabolism.
J. Pharm. Exper. Therap. 221-26, 1967

67 - KYLE (L.H.), JEGHERS (H.), WALSH (W.P.), DOOLAN (P.D.)
WISHINSKY (H.), PALLOTA (A.)

The application of hemodialys to the treatment of
barbiturate poisoning.
J. Clin. Invest. 32, 364, 1953

68 - LARRY (G.), HART (A.), GUARINO (M.), LEWIS ()
SCANKER

J. Laboratory Clin. Med. 73, 853-60, 1969

69 - LASSEN (N.A.)

Treatment of severe acute barbiturate poisoning
by forced diuresis and alkalinisation of the urine
Lancet, 2, 338-42, 1960

70 - LECLERQ (A.)

La dialyse péritonéale dans le traitement de certaines
intoxications.
Thèse, Paris, 1969.

71 - LEE (H.A.), AMES (A.C.)

Hemodialysis in severe barbiturate poisoning
Brit. Med. J. 1 1217, 1965

72 - LEVY (G.), ANELLO (J.A.)

Effect of complexe formation on drug absorption
and studies on the mecanism of the secobarbital
absorption

J. Pharm. Sci. 57, 101-04, 1968

73 - LINTON (A.L.), SPEIRS (I.), LUKE (R.G.), KENNEDY (A.C.)

Forced diuresis and hemodialysis in severe barbiturate
intoxication

Lancet, 1008, 1964

74 - LINTON (A.L.), SPEIRS (I.); LUKE (R.G.), KENNEDY (A.C.)

Method of forced diuresis and its application in barbiturate
poisoning

Lancet, 2, 377, 1967

75 - LOUW (A.)

Treatment of acute barbituric acide poisoning

10 year's experience at the center in Copenhagen

Danish Med. Bull. 4, 137, 1958

76 - MARCK (L.C.)

Metabolism of barbiturate in man

Clin. Pharm. Ther. 4, 504, 1963

77 - MATTHEW (H.), MACKINTOSH (T.F.), TOMPSELL (J.C.)
CAMERON (J.C.)

Gastric aspiration and lavage in acute poisoning

B.M.J. 1 1333-37, 1966

78 - MASSON (G.M.C.), BELAN (E.)

Influence of the liver and the kidney on the duration of
anesthesia produced by barbiturates

Anesthesiology 6, 483-91, 1945

79 - MAWER (G.E.), HALLEE

Value of forced diuresis in acute barbiturate poisoning

B.M.J. 2, 790-93, June 1968

80 - MAYNERT (E.W.), VAN DYKE (H.B.)

The isolation of a metabolite of pentobarbital

Science 110 : 661-62, 1949

81 - MAYNERT (E.W.), VAN DYKE (H.B.)

The metabolic fate of pentobarbital. Isotope dilution
experiments with urine after administration of labeled
pentobarbital

J. Pharm. Exp. Therap. 98, 174-79, 1950

- 82 - MAYNERT (E.W.), DAWSON (J.M.)

Ethyl (3-hydroxyl-1, methylbutyl) barbituric acids as
metabolites of pentobarbital
J. Biol. Chem. 195, 389-95, 1952

- 83 - MAYNERT (E.W.)

The alcoholic metabolites of pentobarbital and amobarbital
in man
J. Pharm. Exp. Ther. 150, 118-21, 1965

- 84 - MENDELSON (C.L.)

Pulmonary aspiration of gastric acid
Amer. J. Obst. Gynec. 52, 191, 1946

- 85 - MICNE (M.D.), SCHRIEBNER (B.H.), CRAWFORD (M.A.)

Non ionic diffusion and the excretion of weak acids and
bases
Am. J. Med. 24, 709-29, 1958

- 86 - MEYER (F.H.), PEOPLES (D.)

The positive role of the liver in the rapid metabolism
of thiopental
Anesthesiology 15, 146-49, 1954

- 87 - MOILLARET (P.), RAPIN (M.), POCIDALO (J.J.),
MONSALLIER (J.F.)

Le traitement de l'intoxication barbiturique aiguë. L'épuration
par l'alcalinisation urinaire et plasmatique.
Press. Med. 67, 1436, 1959

- 88 - MONSALLIER (J.F.)

Les effets des variations de l'équilibre acido-basique
sur la répartition des barbituriques dans l'organisme
Etude expérimentale chez le chien.
Thèse, Paris, 1958.

- 89 - MONSALLIER (J.F.), POCIDALO (J.J.), VACHON (F.)

Le traitement de l'intoxication barbiturique aiguë
Press. Med. 75, 2031, 1967

- 90 - NICKHOLSON (J.D.)

The urinary excretion of phenobarbital and pentobarbital
in the horse
Bioch. Pharm. 17, 1-8, 1968

- 91 - OHLSON (W.T.C.)

Treatment by blood purification in severe acute
barbituric acid poisoning
Nord. Med. 42, 1471-73, 1949

- 92 - PICARD (J.P.)
Intoxication et syndrome de Mendelson
Ann. Anesth. Franç. 3, 1969
- 93 - POCIDALO (J.J.), MONSALLIER (J.F.)
Bases physiopathologiques du traitement de l'intoxication
barbiturique
Path. Biol. 5, 487-92, 1962
- 94 - PRATT (T.W.), VANLANDIGHAM (H.W.), TOLLEY (E.E.)
NELSON (J.M.), JOHNSON (F.O.)
Studies of the liver function of dogs
Amer. J. Phys. 102, 148-52, 1932
- 95 - PRATT (T.W.)
A comparison of the action of pentobarbital (Nembutal)
and sodium barbital in rabbits as related to the detoxicating
power of the liver.
J. Pharm. and Exp. Therap, 48, 285-87, 1933
- 96 - PRESTON (J.B.), WHITLOCK (D.G.)
Precentral facilitation and inhibition of spinal motoneurons
J. Neurophysiol. 23, 154-70, 1960
- 97 - PULVER (R.)
Der chemische Abbau von Medomine ins Organismus
Schweitz. Med. Wehnschr. 7, 124-25, 1943
- 98 - RAPPAPORT (A.M.), HIRAKI (G.Y.), ROSENFELD (B.)
COWAN (C.R.), LANG (J.)
Effects of autoperfusion of the liver on detoxification of
thiopental sodium.
Am. J. Physiol. 186, 193-98, 1956
- 99 - REEDS (C.E.), BRIGGS (M.F.), FOOTE (C.C.)
Acute barbiturate intoxication
Ann. Int. Med. 37, 290, 1952
- 100 - RICHARDS (R.K.), APPEL (M.)
Barbiturates and the liver
Anesth. and Anal. 20, 64-77, 1941
- 101 - ROBERT (F.), LASCH (J.), BURDETTE (A.) TURAN (O.)
Accidental profound hypothermia and barbiturate intox.
JAMA, 201, 123-24, 1967
- 102 - ROBINSON (R.R.) et al.
Treatment of acute barbiturate intoxication
Mod. Treat. 4, 679-96, 1967

- 103 - ROSCOER (R.), CHARLES (P.H.), GUNNEELLS (J.C.)
Treatment of acute barbiturate intoxication
Mod. Treat. 4, 679-96, 1967
- 104 - ROTH (J.L.), LEIFER (F.), HOGNESS (J.F.), LANGHAM (W.N.)
J. Biol. Chem. 178, 961, 1949
- 105 - ROTHSCHILD (J.A.)
Sub-fractionation of rat liver microsomes
Fed. Proc. 20, 145, 1961
- 106 - SCHFIFLEY (C.H.), HIGGINS (G.M.)
The effect of partial hepatectomy on the action of certain
barbiturates and a phenylurea derivative
Ann. J.M. Sc. 200, 260, 68, 1940
- 107 - SCHREINER (G.E.)
The role of hemodialysis in acute poisoning
Arch. Int. Med. 1958, 102, 896
- 108 - SESSION (J.T.), MINKEL (H.P.), BUCCARD (J.C.)
FINGELFINGER (F.)
The effect of barbiturates in patients with liver disease
J. Clin. Invest. 33, 1116-17, 1954
- 109 - SETTER (J.G.), MAHER (J.F.), SCHREINER (G.E.)
Barbiturate intoxication
Ann. Int. Med. 1966, 117, 224-36
- 110 - SHIDEMAN (F.E.), KELLY (A.R.), ADAMS (B.J.)
The role of the liver in the detoxication of thiopental
and two other thiobarbiturates
J. Pharm. Exp. Therap. 91 31 - 39, 1947
- 111 - SHIDEMAN (F.E.), KELLY (A.R.), LEE (L.E.), LOWELL (V.F.)
ADAMS (B.J.)
The role of the liver in the detoxification of thiopental
by man
Anesth. 10 : 421-27, 1949
- 112 - SHIDEMAN (F.E.)
In vitro metabolism of barbiturates
Fed. Proc. 11 : 640-46, 1952
- 113 - SHUBIN (H.), WEIL (M.H.)
The mechanism of shock following suicidal doses of
barbiturates, narcotics and tranquilizers drugs with
observations on the effect of treatment
Ann. J. Med. 38-853, 1965

- 114 - SJOGREN (J.L.), SOLVELL, KARLSSON (I.)

Studies on the absorption rate of barbiturates in man
Acta. Med. Scandinavia, 178, 553-59, 1965

- 115 - SOERRING (K.), DIETS (W.)

Pentobarbital : ein Abbauprodukt von Thiopental
Klin. Wehnsehr. 34, 705-06, 1956

- 116 - SUNSHINE (L.), LEONARD (J.R.)

Use of artificial kidney for removal of barbiturate in dogs
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86, 638-41, 1954

- 117 - SUNSHINE (L.), LEONARDO (J.R.)

Use of artificiel kidney for removal of barbiturate narcotics
and tranquilizer drugs with observations on the effects of
treatment.
Amer. J. Med. 6, 853-63, 1965

- 118 - TITUS (E.), WEISS (H.)

The use of biologically prepared radioactive indicator
in the metabolic studies
Metabolism of pentobarbital
J. Biol. Chem. 214, 807-20, 1955

- 119 - VEDRINE (J.), DO (J.O.)

Intoxications aiguës par barbituriques d'action courte
Aspects clinique et médico-légal actuels
Sem. Hôp. Paris 2085-92, Juin 1969

- 120 - WADDEL

The metabolic conversion of secobarbital to 5 - ALLYL - 5
(3 hydroxy-4-methyl Butyl) barbituric acid
Fed. Proc. 21 : 182, 1962

- 121 - WALKER (J.M.), WYNN, PARRY (C.B.)

The effect of hepatectomy on the action of certain
anesthetics in rats
B.M.J. 4, 93-97, 1949

- 122 - WATERS (I.W.), STRAX (J.A.), FREGLY (M.J.)

Effects of Op-D.D.D. on the metabolism
of barbiturates in the dog.
Abst. Soc. Exp. Biol. Med. Southeastern Sec.
Ann. Meeting. Bowman. Gray. Sch. Med.

123 - WIEETH (J.O.), FUNDER (J.), BRAUN (C.)

Dialysable poison : in vitro efficacy of a
modified skeggs-leonards hemodialyser with a
comparison to clinical results
The J. Lab. Clin. Med. 64, 60 1964

124 - WOOD (H.B.), HORNING (E.C.)

5-ethyl-5- (1-methyl-3-carboxypropyl)2 - barbituric
acid and its thio analog. Metabolites from pentobarbital
and thiopental
J. Am. Chem. Soc. 75, 5511-13, 1953

